

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-059233

(43)Date of publication of application : 04.03.1997

(51)Int.Cl.

C07C229/36

A61K 7/00

A61K 31/135

// C07D233/78

(21)Application number : 07-254416

(71)Applicant : KISSEI PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 25.08.1995

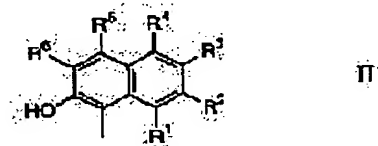
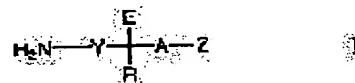
(72)Inventor : SATO FUMIYASU  
IKOBE AKIRA  
KOIZUMI TAKASHI  
KATSUNO KENJI  
KOBAYASHI YOSHIO

## (54) ORTHO-HYDROXYNAPHTHYLALKYLAMINE DERIVATIVE

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a novel O-hydroxynaphthylamine derivative which is useful as a preventive for diseases associating with Maillard reaction such as diabetic complication because it has the action to inhibit the Maillard reaction.

SOLUTION: This compound is represented by formula I [R is formula (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, and R<sup>6</sup> are independently of one another H, a lower alkyl); R is H, a lower alkyl; A is a single bond, a lower alkylene; Y is a single bond, a lower alkylene; Z is carboxy], typically, 2-amino-2-(2-hydroxy-1-naphthyl)acetic acid. A compound of formula I (Z is COOH) is obtained by hydrolysis of the corresponding hydantoin derivative under alkaline conditions.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

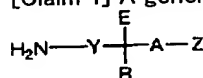
---

CLAIMS

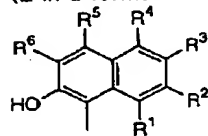
---

[Claim(s)]

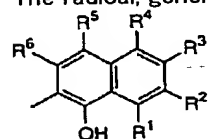
[Claim 1] A general formula [Formula 1]



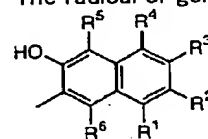
(E in a formula is a general formula.) [Formula 2]



The radical, general formula which are come out of and expressed [Formula 3]



The radical or general formula come out of and expressed [Formula 4]



It is the radical come out of and expressed. R1, R2, R3, R4, R5, and R6 even when it is the same respectively — differing — \*\*\*\* — a hydrogen atom and a low-grade alkyl group — A lower alkoxy group, a hydroxyl group, a sulfhydryl group, a halogen atom, a nitro group, They are the amino group, the acylamino radical, an acyl group, or a hydroxy low-grade alkyl group. R is a hydrogen atom or a low-grade alkyl group, and A is the low-grade alkylene group which may have the hydroxyl group as single bond or a substituent, or a low-grade alkenylene group. Y is single bond or low-grade alkylene. Z A carboxy group, a low-grade alkoxy carbonyl group, An aryloxy carbonyl group, an aralkyl oxy-carbonyl group, a carbamoyl group, Monochrome or a JI low-grade alkylamino carbonyl group, monochrome, or a diaryl aminocarbonyl radical, Monochrome or a JIARU alkylamino carbonyl group, a cyano group, a sulfonic group, A low-grade alkyl sulfinyl group, a low-grade alkyl sulfonyl group, an aryl sulfinyl group, An aryl sulfonyl group, an aralkyl sulfinyl group, an aralkyl sulfonyl group, a sulfamoyl group, a low-grade alkyl sulfamoyl group, an arylsulfamoyl group, or an aralkyl sulfamoyl group — it is — the o-hydroxy naphthyl alkylamine derivative expressed and its salt permitted in pharmacology.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

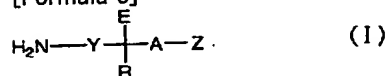
## [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[The technical field to which invention belongs] This invention relates to an o-hydroxy naphthyl alkylamine derivative useful as drugs, and its salt permitted in pharmacology.

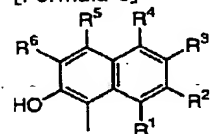
[0002] It sets for cosmetics and food as prevention and the therapy agent of the disease relevant to a Maillard reaction in this invention if it states in more detail, and is a useful general formula. [0003]

[Formula 5]



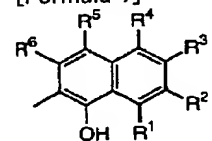
[0004] (E in a formula is a general formula.) [0005]

[Formula 6]



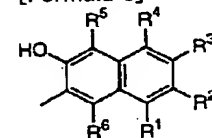
[0006] The radical, general formula which are come out of and expressed [0007]

[Formula 7]



[0008] The radical or general formula come out of and expressed [0009]

[Formula 8]



[0010] it comes out, and even if R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, and R<sub>6</sub> are the same respectively, they may differ from each other, and it is the radical expressed and they are a hydrogen atom, a low-grade alkyl group, a lower alkoxy group, a hydroxyl group, a sulfhydryl group, a halogen atom, a nitro group, the amino group, the acylamino radical, an acyl group, or a hydroxy low-grade alkyl group. R is a hydrogen atom or a low-grade alkyl group, and A is the low-grade alkylene group which may have the hydroxyl group as single bond or a substituent, or a low-grade alkenylene group. Y is single bond or low-grade alkylene. Z A carboxy group, a low-grade alkoxy carbonyl group, An aryloxy carbonyl group, an aralkyl oxy-carbonyl group, a carbamoyl group, Monochrome or a JI low-grade alkylamino carbonyl group, monochrome, or a diaryl aminocarbonyl radical, Monochrome or a JIARU alkylamino carbonyl group, a cyano group, a sulfonic group, A low-grade alkyl sulfinyl group, a low-grade alkyl sulfonyl group, an aryl sulfinyl group, An aryl sulfonyl group, an aralkyl sulfinyl group, an aralkyl sulfonyl group, a sulfamoyl group, a low-grade alkyl sulfamoyl group, an arylsulfamoyl group, or an aralkyl sulfamoyl group — it is — it is related with the o-hydroxy naphthyl alkylamine derivative expressed and its salt permitted in pharmacology.

[0011]

[Description of the Prior Art] In the field of food chemistry, reducing sugars, such as a glucose, react with the amino compound in food, and it is observed that lipofuscin generates. On the other hand, it is checked that the same reaction has occurred also in the living body in recent years, it is thought that it is involving strongly as one of the onset factors of diseases, such as diabetic complication and arteriosclerosis, and the spotlight is captured.

[0012] It is called the Maillard reaction and the above-mentioned reaction is a Maillard reaction in the living body. Carbonyl compounds, such as reducing sugars, such as a glucose, a fructose, and a pentose, those phosphoric ester,

or an ascorbic acid, react nonenzymatic with the isolation amino group of protein in the living body, and a Schiff base is formed. By reactions, such as a phase, and continuing oxidation, dehydration, a polymerization, cleavage, the first half when this is changed into an Amadori rearrangement product by the chemistry rearrangement Protein denaturalizes between molecules and with intramolecular arch forming, brown is presented and decomposition by the protease advances by poor solubility by a series of reactions which consist of a later stage which results in a difficult anaphase resultant (AGE:Advanced Glycation End Products).

[0013] The amount of generation of AGE generated in process of the Maillard reaction concerned and its precursive product increases to the concentration and reaction time of sugar and protein correlatively. Therefore, a hyperglycemia condition like diabetes mellitus continues, or it is known for blood with which the protein in the living body which has the half-life of aging with the long period exposed to sugar or protein in a long organization, and path clearance fall, such as a patient of a kidney disease, or the protein under organization that it will be easy to receive a Maillard reaction.

[0014] As the protein in the living body which receives a Maillard reaction from these things. For example, there is much protein, such as glomerular basement membrane of the collagen and elastin of connective tissues, such as eyeball lens crystallin \*\* serum albumin, the skin, and a blood vessel wall, nerve myelin protein, hemoglobin, and the kidney, and the Maillard reaction is considered to be one of the causes of the onset of the disease resulting from diabetic complication caused by denaturation, abnormalities, or depression of these proteins, such as a retinopathy, a nephropathy, a cardio-vascular system failure, neuropathy, and a cataract, arteriosclerosis, or aging. Therefore, development research is tried that it should grope for the new compound which checks a Maillard reaction towards prevention and the therapy of these diseases.

[0015]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] The purpose of this invention is having Maillard reaction inhibitory action and offering a new o-hydroxy naphthyl alkylamine derivative useful as a Maillard reaction inhibitor.

[0016]

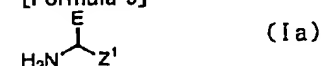
[Means for Solving the Problem] As a result of inquiring wholeheartedly in order to find out a compound useful as a Maillard reaction inhibitor, this invention persons acquire knowledge that an o-hydroxy naphthyl alkylamine derivative of a certain kind expressed with said general formula (I) has outstanding Maillard reaction inhibition activity, and came to accomplish this invention.

[0017] In a compound expressed with said general formula (I) of this invention here with a low-grade alkyl group A methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, butyl, an iso PUCHIRU radical, sec-butyl, tert-butyl, a pentyl radical, an isopentyl radical, An alkyl group of the shape of a straight chain of the carbon numbers 1-6, such as a neopentyl radical, a tert-pentyl radical, and a hexyl group, and a letter of branching is said. With a lower alkoxy group A methoxy group, an ethoxy radical, a propoxy group, an isopropoxy group, a butoxy radical, An alkoxy group of the shape of a straight chain of the carbon numbers 1-6, such as an iso PUTOKISHI radical, a sec-butoxy radical, a tert-butoxy radical, a cutting-pliers ROKISHI radical, an iso cutting-pliers ROKISHI radical, a neo cutting-pliers ROKISHI radical, a tert-cutting-pliers ROKISHI radical, and a hexyloxy radical, and a letter of branching is said. An aryl group means aromatic hydrocarbon radicals, such as a phenyl group and a naphthyl group, and means the above-mentioned [ which was replaced by the above-mentioned aryl group ] low-grade [ an aralkyl radical ] alkyl group. Moreover, a halogen atom means a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, and an iodine atom, and an acyl group means an alkyl carbonyl group of the carbon numbers 2-7 which have an alkyl group of the shape of a straight chain, such as an acetyl group, a propionyl radical, and a butyryl radical, and a letter of branching. A low-grade alkylene group means an alkylene group of the shape of a straight chain of the carbon numbers 1-6, such as a methylene group, ethylene, a propylene radical, a trimethylene radical, a tetramethylen radical, a pentamethylene radical, and a hexamethylene radical, and a letter of branching, and a low-grade alkenylene group means an alkenylene group of the shape of a straight chain of the carbon numbers 2-6, such as a vinylene radical and a pro PENIREN radical, and a letter of branching.

[0018] An o-hydroxy naphthyl alkylamine derivative expressed with said general formula (I) of this invention can be manufactured by combining a method similar to a method given (for example, JP,46-7875,A, JP,48-67245,A, JP,52-36644,A, JP,53-135951,A, J.Agric.Food.Chem., No.4, pp965 (1977), etc.) in reference, or other well-known methods.

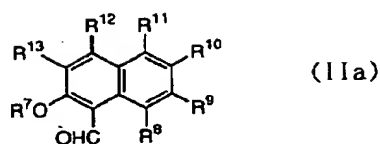
[0019] For example, a general formula among o-hydroxy naphthyl alkylamine derivatives expressed with said general formula (I) of this invention [0020]

[Formula 9]



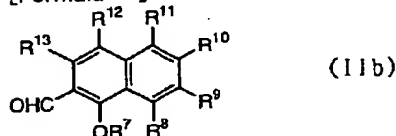
[0021] The compound by which E is expressed (with [ Z1 in a formula is a carboxy group, a low-grade alkoxy carbonyl group, an aryloxy carbonyl group, an aralkyl oxy-carbonyl group, a carbamoyl group, monochrome or a JI low-grade alkylamino carbonyl group, monochrome a diaryl aminocarbonyl radical monochrome, or a JIARU alkylamino carbonyl group, and ] the same semantics as the above) is a general formula. [0022]

[Formula 10]



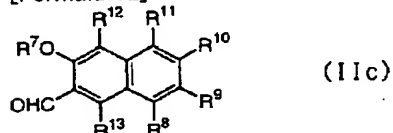
[0023] the naphthyl aldehyde derivative expressed with (they differing from each other even if R8, R9, R10, R11, R12, and R13 are the same respectively, and R7 in a formula being the protective group of a hydroxyl group, and being a hydrogen atom, a low-grade alkyl group, a lower alkoxy group, the protected hydroxyl group, the protected sulfhydryl group, a halogen atom, a nitro group, the protected amino group, the acylamino radical, an acyl group, or the protected hydroxy low-grade alkyl group), [0024]

[Formula 11]



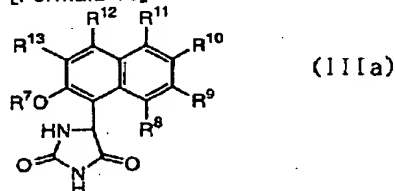
[0025] the naphthyl aldehyde derivative expressed (with the semantics as the above with R7, R8, R9, R10, R11, R12, and R13 in a formula) — or [ same ] [0026]

[Formula 12]



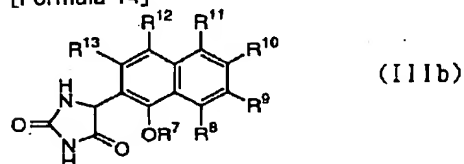
[0027] The naphthyl aldehyde derivative expressed (with the semantics as the above with R7, R8, R9, R10, R11, R12, and R13 in a formula) is made to react in an ammonium carbonate and a sodium cyanide, and an inert solvent, and it is a general formula. [ same ] [0028]

[Formula 13]



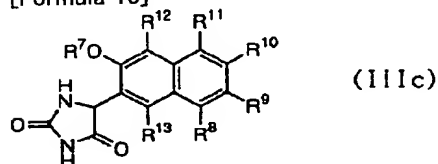
[0029] It is the hydantoin derivative expressed (with the semantics as the above with R7, R8, R9, R10, R11, R12, and R13 in a formula), [ same ] [0030]

[Formula 14]



[0031] the hydantoin derivative expressed (with the semantics as the above with R7, R8, R9, R10, R11, R12, and R13 in a formula) — or [ same ] [0032]

[Formula 15]



[0033] It is general formula R14-OH after manufacturing the hydantoin derivative expressed (with the semantics as the above with R7, R8, R9, R10, R11, R12, and R13 in a formula), making the obtained compound hydrolyze under an alkali condition and protecting the amino group etc. by the suitable protective group with a conventional method by request (IV) [ same ]

It esterifies with a conventional method using the alcoholic compound expressed with (R14 in a formula is a low-grade alkyl group, an aryl group, or an aralkyl radical), and is a general formula by request further. [0034]

[Formula 16]



[0035] (— R15 and R16 in a formula — respectively — being the same — you may differ and they are a hydrogen atom, a low-grade alkyl group, an aryl group, or an aralkyl radical —) — it can be made to be able to react with the amine compound expressed, and can manufacture by removing protective groups, such as a hydroxyl group, after that.

[0036] The compound expressed with said general formula (I) of this invention in using a lysozyme and a fructose In the Maillard reaction inhibition activity trial of vitro The aminoguanidine known as material which has Maillard reaction inhibition activity dimerization of a lysozyme by the concentration of 0.2mM(s) 2.9%, As opposed to preventing 17.2% by the concentration of 2mM(s), respectively, the 2-amino-2-(2-hydroxy-1-naphthyl) acetic acid and the hydrochloride showed 68.7% of inhibition activity with the concentration of 2mM 33.5% by the concentration of 0.2mM.

[0037] Thus, the compound expressed with said general formula (I) of this invention and its salt permitted in pharmacology are compounds very useful as prevention and the therapy agent of the disease to which it has the outstanding Maillard reaction inhibition activity, and a Maillard reaction relates.

[0038] The compound expressed with said general formula (I) of this invention and its salt permitted in pharmacology have Maillard reaction inhibition activity, and is effective to the disease to which the Maillard reaction relates. The disease considered to be caused by aging of diabetic complication, such as a coronary artery nature disease, peripheral circulatory bistrudance, the cerebrovascular disease, the diabetes-mellitus sexual nerosis, a nephropathy, arteriosclerosis, arthrosclerosis, a cataract, a retinopathy, \*\*\*\*\*, and diabetic \*\*\*\*\*, atherosclerosis, glomerulonephritis, senile cataract, an osteoarthropathy, perimeter [ joint ] \*\*\*\*\*, the arthrosclerosis, senile osteoporosis, etc. as such a disease can be mentioned, and it is very useful as prevention and the therapy agent of the disease concerned. Moreover, since a Maillard reaction advances also in the cosmetics and food containing protein or amino acid as everyone knows and deterioration of protein and amino acid takes place, it is useful as a compound which checks the Maillard reaction concerned also in cosmetics or food.

[0039] The o-hydroxy naphthyl alkylamine derivative expressed with said general formula (I) of this invention can be made into the salt permitted in pharmacology with a conventional method. As such a salt, a hydrochloric acid, a hydrobromic acid, a hydroiodic acid, a sulfuric acid, a nitric acid, An acid addition salt with mineral acids, such as a phosphoric acid, a formic acid, an acetic acid, methansulfonic acid, benzenesulfonic acid, P-toluenesulfonic acid, a propionic acid, a citric acid, a succinic acid, a tartaric acid, A fumaric acid, butanoic acid, oxalic acid, a malonic acid, a maleic acid, a lactic acid, a malic acid, A salt with organic amines, such as a salt with inorganic bases, such as an acid addition salt with organic acids, such as carbonic acid, glutamic acid, and an aspartic acid, sodium salt, potassium salt, and a calcium salt, a morpholine, and a piperidine, and amino acid can be mentioned.

[0040] Moreover, as a compound expressed with said general formula (I) of this invention, a hydrate and solvate with the solvent permitted as drugs, such as ethanol, are also contained.

[0041] Since it has one or more asymmetric carbon atoms, in each asymmetrical carbon, two optical isomerisms, R arrangement and S arrangement, exist, but the o-hydroxy naphthyl alkylamine derivative expressed with said general formula (I) of this invention is set to this invention, the optical isomer of a gap may be used for it, and even if it is the mixture of those optical isomers, it is not cared about.

[0042] Moreover, although two geometrical isomers exist in the compound which has an unsaturated bond among the compounds expressed with said general formula (I) of this invention, in this invention, any of the compound of a cis-(Z) object or the compound of a transformer (E) object may be used.

[0043] When using 2-hydroxyphenyl alkylamine derivatives expressed with said general formula (I) of this invention, and those pharmacology salts permitted for an actual therapy, a medicine is prescribed for the patient taking-orally-wise as a suitable drugs constituent, for example, a tablet, powder, a fine grain agent, a granule, a capsule, liquids and solutions, injections, external preparations, ophthalmic solutions, suppositories, etc., or parenterally. These drugs constituents can be prepared by using the support and the excipient for pharmaceutical preparation which are usually used, and other additives by the galenical pharmacy-method performed in general dispensing.

[0044] Although the dose is suitably determined by the degree of the target patient's sex, age, weight, and a symptom etc., in internal use, in the case of 1-1000mg of adult 1 sunny, and parenteral administration, a medicine is prescribed in general for the patient in 1 time or several steps within the limits of 0.1-100mg of adult 1 sunny.

[0045] When using the compound expressed with said general formula (I) of this invention as ophthalmic solutions, it blends in 0.05 W/V% - 5 W/V% of range, and prepares with a conventional method, and the count of administration is suitably determined by the degree of a patient's symptom etc.

[0046] Moreover, when using the compound expressed with said general formula (I) of this invention as external preparations or cosmetics, it can blend so that the content of the compound of this invention may serve as 0.05 - 10 weight section in general to the whole pharmaceutical preparation, and can manufacture by preparing with a conventional method using a general external use basis or a cosmetics basis. Furthermore, the compound of this invention can also be prepared to a food grade with a conventional method, and can also be added and used for food.



[0047]

[Embodiment of the Invention] Although the following examples of reference and examples explain the contents of this invention to details further, this invention is not limited to the contents.

[0048]

[Example]

example of reference 12-methoxy methoxy-1-naphth aldehyde 2-hydroxy-1-naphth aldehyde 2.5g — 20ml of methylene chlorides — dissolving — the bottom of ice-cooling — diisopropyl ethylamine 3.79ml — subsequently chloromethyl-methyl-ether 1.65ml was added, and it stirred at the room temperature for 1.5 hours. The reaction mixture was washed after reaction termination in order of 2 convention sodium hydroxide solution, saturation brine, 10% citric-acid aqueous solution, and saturation brine, and after drying with magnesium sulfate, reduced pressure distilling off of the solvent was carried out. The silica gel column chromatography refined residue and 2-methoxy methoxy 1-naphth aldehyde 3.0g was obtained.

[0049] White solid-state NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)

deltappm: — 3.56 (3H, s), 5.40 (2H, s), 7.39–7.49 (2H, m), 7.57–7.68 (1H, m), 7.78 (1H, d, J= 8.9Hz) and 8.03 (1H, d, J= 8.9Hz), and 9.22– 9.30 (1H, m) and 10.94 (1H, s)

[0050] 4.71g of example of reference 25-(2-methoxy methoxy-1-naphthyl) hydantoin ammonium carbonates and 1.03g of sodium cyanides were dissolved in 25ml of water, the 2-methoxy methoxy-1-naphth aldehyde 3.0g ethanol 25ml solution was added, and, subsequently it stirred at 85 degrees C by 45 degrees C for 1 hour for 4 hours. Reduced pressure distilling off of the about 1/2 amount of a solvent was carried out after reaction termination, and the solid-state which deposits under ice-cooling was separated. After washing with water, reduced pressure drying was carried out under diphosphorus pentoxide existence, and 5-(2-methoxy methoxy-1-naphthyl) hydantoin 2.4g was obtained.

[0051] Gray solid-state NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 270MHz)

deltappm: 3.39 (3H, s), 5.20–5.35 (2H, m), 5.90–6.10 (1H, m), 7.35–7.60 (3H, m), 7.90–8.10 (3H, m), 8.10–8.30 (1H, m), 10.6–10.7 (1H, m)

[0052] Example 2 – An amino-2-(2-hydroxy-1-naphthyl) acetic acid and hydrochloride 5-(2-methoxy methoxy-1-naphthyl) hydantoin 2.4g were added to 12.5ml of 3 convention sodium-hydroxide solutions, and heating reflux was carried out for one day. Reduced pressure distilling off of the solvent was carried out after reaction termination until it added 12.5ml of 3 convention hydrochloric acids and stopped having foamed to them under ice-cooling. After adding tetrahydrofuran 30ml to this mixture, triethylamine 1.22ml and 2 carbonic-acid JI t-butyl 1.92g were added, and it stirred for one day at the room temperature. After reaction termination, chloroform was added to the reaction mixture and back extraction was carried out with 2 convention sodium-hydroxide solution. 2 convention hydrochloric acid and 10% citric-acid aqueous solution were added to this water layer, pH of a water layer was made into acidity, and chloroform extracted. Saturation brine washed this chloroform layer, and after drying with magnesium sulfate, reduced pressure distilling off of the solvent was carried out. The silica gel column chromatography refined residue rough, 4ml of hydrogen chloride-2-propanol solutions was added to the obtained brown oil, and it stirred for one day at the room temperature. Reduced pressure distilling off of the solvent was carried out after reaction termination, it recrystallized [ tetrahydrofuran ], and a 2-amino-2-(2-hydroxy-1-naphthyl) acetic acid and 67mg of hydrochlorides were obtained.

[0053] White solid-state NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

deltappm: 5.74 (1H, s), 7.26 (1H, d, J= 8.9Hz) and 7.37 (1H, t, J= 7.1Hz), 7.50–7.58 (1H, m), and 7.85– 7.95 (2H, m), 8.05 (1H, br d, J= 7.2Hz), 8.2–8.8 (3H, br), and 10.4–11.1 (1H, br)

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 9 - 5 9 2 3 3

(43) 公開日 平成9年(1997)3月4日

(51) Int Cl.<sup>°</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 C 229/36

9450 - 4 H

C 0 7 C 229/36

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

C

31/135

A E D

31/135

A E D

// C 0 7 D 233/78

C 0 7 D 233/78

審査請求 未請求 請求項の数 1

書面

(全 6 頁)

(21) 出願番号

特願平 7 - 2 5 4 4 1 6

(22) 出願日

平成7年(1995)8月25日

(71) 出願人 000104560

キッサイ薬品工業株式会社

長野県松本市芳野19番48号

(72) 発明者 佐藤 文康

長野県松本市筑摩2-12-3

(72) 発明者 伊興部 亮

長野県松本市井川城2-16-57 ファース

トアベニュー203号

(72) 発明者 小泉 隆

長野県南安曇郡豊科町大字豊科4061-1

レジデンス千野F-202号

(72) 発明者 勝野 健次

長野県上伊那郡辰野町小野272-1

最終頁に続く

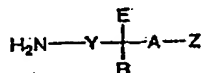
(54) 【発明の名称】 o-ヒドロキシナフチルアルキルアミン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 メイラード反応阻害剤として有用な o-ヒドロキシナフチルアルキルアミン誘導体およびその塩を提供する。

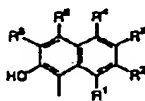
【解決手段】 メイラード反応阻害活性を有しており、糖尿病性合併症や老化によって引き起こされる疾患等の予防剤又は治療剤、化粧品、食品として有用な、

【化1】

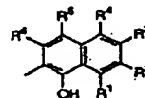


(式中のEは

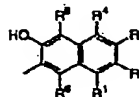
【化2】



【化3】



【化4】



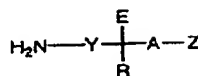
R<sup>1</sup> ~ R<sup>8</sup> は H, アルキル基, アルコキシ基, 水酸基,メルカプト等、R は H, アルキル基、A は単結合、アルキレン基等、Y は単結合、アルキレン基、Z はカルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基等) で表される o-ヒドロキシナフチルアルキルアミン誘導体およびその塩。

1

## 【特許請求の範囲】

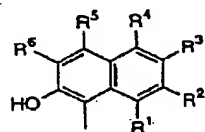
【請求項 1】 一般式

【化 1】



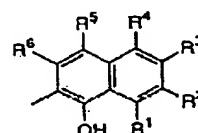
(式中の E は、一般式

【化 2】



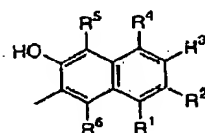
で表される基、一般式

【化 3】



で表される基または一般式

【化 4】



で表される基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基、アシル基またはヒドロキシ低級アルキル基であり、Rは水素原子または低級アルキル基であり、Aは単結合または置換基として水酸基を有していてもよい低級アルキレン基または低級アルケニレン基であり、Yは単結合または低級アルキレンであり、Zはカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリアルオキシカルボニル基、アルアルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキルアミノカルボニル基、モノまたはジアリアルアミノカルボニル基、モノまたはジアルアルキルアミノカルボニル基、シアノ基、スルホ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アリアルスルフィニル基、アリアルスルホニル基、アルアルキルスルフィニル基、アルアルキルスルホニル基、スルファモイル基、低級アルキルスルファモイル基、アリアルスルファモイル基またはアルアルキルスルファモイル基である) で表される *o*-ヒドロキシナフチルアルキルアミン誘導体およびその薬理的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

2

【0001】

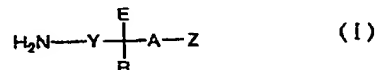
【発明の属する技術分野】 本発明は、医薬品として有用な *o*-ヒドロキシナフチルアルキルアミン誘導体およびその薬理的に許容される塩に関するものである。

【0002】 さらに詳しく述べれば、本発明はメイラーD反応に関連する疾患の予防および治療剤として、また、化粧品および食品において有用な、一般式

【0003】

【化 5】

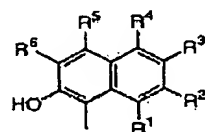
10



【0004】 (式中の E は、一般式

【0005】

【化 6】

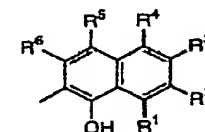


20

【0006】 で表される基、一般式

【0007】

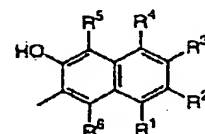
【化 7】



【0008】 で表される基または一般式

【0009】

【化 8】



30

40

50

【0010】 で表される基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基、アシル基またはヒドロキシ低級アルキル基であり、Rは水素原子または低級アルキル基であり、Aは単結合または置換基として水酸基を有していてもよい低級アルキレン基または低級アルケニレン基であり、Yは単結合または低級アルキレンであり、Zはカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリアルオキシカルボニル基、アルアルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキルアミノカルボニル基、モノまたはジアリアルアミノカルボニル基、モノまたはジアルアルキルアミノカルボニル基、

シアノ基、スルホ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アルアルキルスルフィニル基、アルアルキルスルホニル基、スルファモイル基、低級アルキルスルファモイル基、アリールスルファモイル基またはアルアルキルスルファモイル基である)で表される $\alpha$ -ヒドロキシナフチルアルキルアミン誘導体およびその薬理学的に許容される塩に関するものである。

#### 【0011】

【従来の技術】食品化学の分野では、食品中でグルコース等の還元糖がアミノ化合物と反応し、褐色色素が生成することが観察されている。一方、近年、生体内においても同様の反応が生起していることが確認され、糖尿病性合併症や動脈硬化症などの疾患の発症要因の一つとして強く関与していると考えられて注目を浴びている。

【0012】上記の反応はメイラード反応と呼ばれており、生体内のメイラード反応は、グルコース、フルクトースやペントースなどの還元糖、それらのリン酸エステルあるいはアスコルビン酸等のカルボニル化合物が生体内蛋白質の遊離アミノ基と非酵素的に反応してシッフ塩基が形成され、これが化学転位によりアマドリ転位生成物に変換される前期段階と、続く酸化、脱水、重合、開裂等の反応により、蛋白質が分子間および分子内架橋形成を伴い変性し、褐色を呈し難溶性でプロテアーゼによる分解が困難である後期反応生成物(AGE: Advanced Glycation End Products)に至る後期段階からなる連の反応により進行する。

【0013】当該メイラード反応の過程で生成するAGEおよびその前駆生成物の生成量は、糖と蛋白質の濃度および反応時間に相関して増加する。従って、糖尿病のような高血糖状態が持続したり、糖に暴露される期間が長い加齢により、または、蛋白質の半減期が長い組織にある生体内の蛋白質、クリアランスが低下するような腎臓疾患の患者等の血液や組織中の蛋白質ではメイラード反応を受けやすいことが知られている。

【0014】これらのことより、メイラード反応を受ける生体内の蛋白質としては、例えば、眼球レンズクリスタリン、血清アルブミン、皮膚や血管壁等の結合組織のコラーゲンやエラスチン、神経ミエリン蛋白質、ヘモグロビン、腎臓の糸球体基底膜等の多くの蛋白質があり、メイラード反応は、これらの蛋白質の変性、異常または機能低下により引き起こされる網膜症、腎症、心臓血管系障害、神経障害や白内障等の糖尿病性合併症や動脈硬化症あるいは老化に起因する疾患の発症原因の一つと考えられている。そのため、これらの疾患の予防および治療に向けて、メイラード反応を阻害する新規な化合物を模索すべく開発研究が試みられている。

#### 【0015】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、メイ

ラード反応阻害作用を有し、メイラード反応阻害剤として有用な新規な $\alpha$ -ヒドロキシナフチルアルキルアミン誘導体を提供することである。

#### 【0016】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、メイラード反応阻害剤として有用な化合物を見出すべく鋭意研究した結果、前記一般式(I)で表されるある種の $\alpha$ -ヒドロキシナフチルアルキルアミン誘導体が、優れたメイラード反応阻害活性を有するという知見を得、本発明を成すに至った。

【0017】ここで、本発明の前記一般式(I)で表される化合物において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチロキシ基、イソペンチロキシ基、ネオペンチロキシ基、tert-ペンチロキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。アリール基とは、フェニル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基をいい、アルアルキル基とは上記アリール基で置換された上記低級アルキル基をいう。また、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子をいい、アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基を有する炭素数2~7のアルキルカルボニル基をいう。低級アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいい、低級アルケニレン基とは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。

【0018】本発明の前記一般式(I)で表される $\alpha$ -ヒドロキシナフチルアルキルアミン誘導体は、文献記載(例えば、特開昭46-7875号公報、特開昭48-67245号公報、特開昭52-36644号公報、特開昭53-135951号公報、J. Agric. Food. Chem., No. 4, pp965 (1977)等)の方法と類似の方法、または他の公知の方法を組み合わせることにより製造することができる。

【0019】例えば、本発明の前記一般式(I)で表される $\alpha$ -ヒドロキシナフチルアルキルアミン誘導体のうち、一般式

#### 【0020】

【化9】

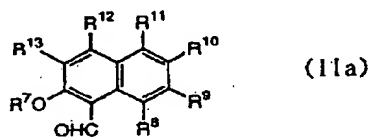
5



【0021】(式中のZ'はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アルアルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキルアミノカルボニル基、モノまたはジアリールアミノカルボニル基、またはモノまたはジアルアルキルアミノカルボニル基であり、Eは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物は、一般式

【0022】

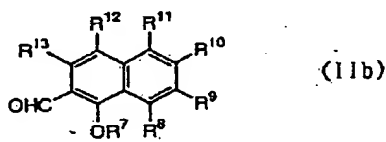
【化10】



【0023】(式中のR7は水酸基の保護基であり、R8、R9、R10、R11、R12およびR13はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、保護された水酸基、保護されたメルカプト基、ハロゲン原子、ニトロ基、保護されたアミノ基、アシルアミノ基、アシル基または保護されたヒドロキシ低級アルキル基である)で表されるナフチルアルデヒド誘導体、

【0024】

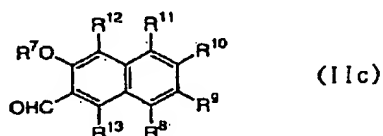
【化11】



【0025】(式中のR7、R8、R9、R10、R11、R12およびR13は前記と同じ意味をもつ)で表されるナフチルアルデヒド誘導体または

【0026】

【化12】

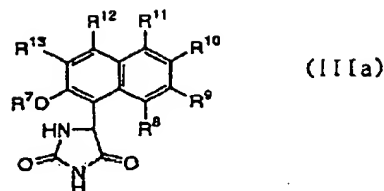


【0027】(式中のR7、R8、R9、R10、R11、R12およびR13は前記と同じ意味をもつ)で表されるナフチルアルデヒド誘導体を、炭酸アンモニウムおよびシアン化ナトリウムと不活性溶媒中で反応させ、一般式

【0028】

【化13】

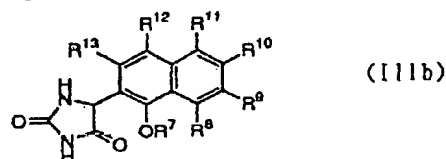
6



【0029】(式中のR7、R8、R9、R10、R11、R12およびR13は前記と同じ意味をもつ)で表されるヒダントイン誘導体、

10 【0030】

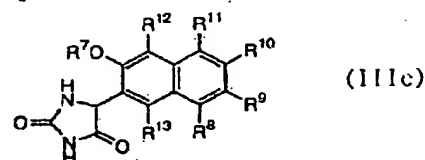
【化14】



【0031】(式中のR7、R8、R9、R10、R11、R12およびR13は前記と同じ意味をもつ)で表されるヒダントイン誘導体または

20 【0032】

【化15】



【0033】(式中のR7、R8、R9、R10、R11、R12およびR13は前記と同じ意味をもつ)で表されるヒダントイン誘導体を製造し、得られた化合物をアルカリ条件下に加水分解させ、所望により、アミノ基等を常法により適当な保護基で保護した後、一般式

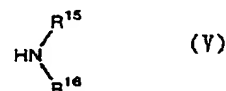
R14-OH

(IV)

(式中のR14は、低級アルキル基、アリール基またはアルアルキル基である)で表されるアルコール化合物を用いて常法によりエステル化し、さらに、所望により、

【0034】

40 【化16】



【0035】(式中のR15およびR16は、それぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、アリール基またはアルアルキル基である)で表されるアミン化合物と反応させ、その後、水酸基等の保護基を除去することにより製造することができる。

【0036】本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、リゾチームとフルクトースを用いた in vit

roのメイラード反応阻害活性試験において、メイラード反応阻害活性を有する物質として知られているアミノグアニジンがリゾチームの二量化を0.2mMの濃度で2.9%、2mMの濃度で17.2%それぞれ阻害するのに対し、例えば、2-アミノ-2-(2-ヒドロキシ-1-ナフチル)酢酸・塩酸塩は、0.2mMの濃度で33.5%、2mMの濃度では68.7%の阻害活性を示した。

【0037】このように、本発明の前記一般式(I)で表される化合物およびその薬理的に許容される塩は優れたメイラード反応阻害活性を有するものであり、メイラード反応に関連する疾患の予防および治療剤として非常に有用な化合物である。

【0038】本発明の前記一般式(I)で表される化合物およびその薬理的に許容される塩は、メイラード反応阻害活性を有しており、メイラード反応に関連している疾患に対して有効である。このような疾患としては、冠動脈性疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化症、関節硬化症、白内障、網膜症、凝固障害症、糖尿病性骨減少症等の糖尿病性合併症、アテローム性動脈硬化症、糸球体腎炎、老人性白内障、骨関節症、関節周囲硬直症、関節硬化症、老人性骨粗鬆症等の老化によって引き起こされと考えられている疾患等を挙げることができ、当該疾患の予防および治療剤として非常に有用である。また、周知の通り、蛋白質やアミノ酸を含有する化粧品、食品においてもメイラード反応が進行し、蛋白質やアミノ酸の劣化が起るため、化粧品や食品においても当該メイラード反応を阻害する化合物として有用である。

【0039】本発明の前記一般式(I)で表されるo-ヒドロキシナフチルアルキルアミン誘導体は、常法により、薬理的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基との塩、モルホリン、ピペリジン等の有機アミン、アミノ酸との塩を挙げることができる。

【0040】また、本発明の前記一般式(I)で表される化合物としては、水和物や、エタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

【0041】本発明の前記一般式(I)で表されるo-ヒドロキシナフチルアルキルアミン誘導体は、1個以上の不斉炭素原子を有するため、各不斉炭素においてR配置およびS配置の2つの光学異性が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それ

らの光学異性体の混合物であっても構わない。

【0042】また、本発明の前記一般式(I)で表される化合物のうち、不飽和結合を有する化合物には2つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス(Z)体の化合物またはトランス(E)体の化合物のいずれを使用してもよい。

【0043】本発明の前記一般式(I)で表される2-ヒドロキシフェニルアルキルアミン誘導体およびそれらの薬理的に許容される塩を実際の治療に用いる場合、適当な医薬品組成物、例えば、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、注射剤、外用剤、点眼剤、坐剤などとして経口的あるいは非経口的に投与される。これらの医薬品組成物は一般の調剤において行われる製剤学的方法により、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いることにより調製することができる。

【0044】その投与量は対象となる患者の性別、年齢、体重、症状の度合いなどによって適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人1日当たり1~1000mg、非経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.1~100mgの範囲内で、一回または数回に分けて投与される。

【0045】本発明の前記一般式(I)で表される化合物を点眼剤として使用する場合、0.05W/V%~5W/V%の範囲で配合して常法により調製し、その投与回数は患者の症状の度合い等により適宜決定される。

【0046】また、本発明の前記一般式(I)で表される化合物を外用剤または化粧品として使用する場合、製剤全体に対して本発明の化合物の含有量が概ね0.05~10重量部となるように配合し、一般的な外用剤又は化粧品基剤を用いて常法により調製することにより製造することができる。さらに、本発明の化合物は常法により食品用に調製することもでき、食品に添加して使用することもできる。

【0047】

【発明の実施の形態】本発明の内容を以下の参考例および実施例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

【0048】

【実施例】

参考例1

2-メトキシメトキシ-1-ナフトアルデヒド  
2-ヒドロキシ-1-ナフトアルデヒド2.5gを塩化メチレン20mlに溶解し、氷冷下でジソプロピルエチルアミン3.79ml、次いでクロロメチルメチルエーテル1.65mlを加え室温で1.5時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を2規定水酸ナトリウム溶液、飽和食塩水、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに

て精製し、2-メトキシメトキシ-1-ナフトアルデヒド3.0gを得た。

【0049】白色固体

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)

δ ppm: 3.56 (3H, s), 5.40 (2H, s), 7.39-7.49 (2H, m), 7.57-7.68 (1H, m), 7.78 (1H, d, J=8.9Hz), 8.03 (1H, d, J=8.9Hz), 9.22-9.30 (1H, m), 10.94 (1H, s)

【0050】参考例2

5-(2-メトキシメトキシ-1-ナフチル)ヒダントイン

炭酸アンモニウム4.71gとシアン化ナトリウム1.03gを水25mlに溶解し、2-メトキシメトキシ-1-ナフトアルデヒド3.0gのエタノール25ml溶液を加え45℃で4時間、次いで85℃で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒の約1/2量を減圧留去し、氷冷下で析出する固体を濾取した。水で洗浄した後、五酸化ニリン存在下で減圧乾燥し、5-(2-メトキシメトキシ-1-ナフチル)ヒダントイン2.4gを得た。

【0051】灰色固体

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 270MHz)

δ ppm: 3.39 (3H, s), 5.20-5.35 (2H, m), 5.90-6.10 (1H, m), 7.35-7.60 (3H, m), 7.90-8.10 (3H, m), 8.10-8.30 (1H, m), 10.6-10.7 (1H, m)

【0052】実施例

\* 2-アミノ-2-(2-ヒドロキシ-1-ナフチル)酢酸・塩酸塩

5-(2-メトキシメトキシ-1-ナフチル)ヒダントイン2.4gを3規定水酸化ナトリウム溶液12.5mlに加え、1日間加熱還流した。反応終了後、氷冷下で3規定塩酸12.5mlを加え、発泡しなくなるまで溶媒を減圧留去した。この混合物にテトラヒドロフラン30mlを加えたのち、トリエチルアミン1.22mlと二炭酸ジ-t-ブチル1.92gを加え室温で1日間攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムを加え2規定水酸化ナトリウム溶液で逆抽出した。この水層に2規定塩酸と10%クエン酸水溶液を加えて水層のpHを酸性にしクロロホルムで抽出した。このクロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて粗精製し、得られた茶色オイルに塩化水素-2-プロパノール溶液4mlを加え、室温で1日間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、テトラヒドロフランから再結晶し2-アミノ-2-(2-ヒドロキシ-1-ナフチル)酢酸・塩酸塩67mgを得た。

【0053】白色固体

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm: 5.74 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=8.9Hz), 7.37 (1H, t, J=7.1Hz), 7.50-7.58 (1H, m), 7.85-7.95 (2H, m), 8.05 (1H, br d, J=7.2Hz), 8.2-8.8 (3H, br), 10.4-11.1 (1H, br)

\*

フロントページの続き

(72)発明者 小林 美穂

長野県南安曇郡豊科町南穂高2583